

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ИЗМЕНЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ



Абдулазизхожиев Бобурбек Расулжон угли¹, Алейник Владимир Алексеевич^{1,2},
Жураева Мохигул Азимжановна¹, Бабич Светлана Михайловна¹

1 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;

2 - Андижанский филиал Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

СУРУНКАЛИ HCV ИНФЕКЦИЯСИ ВА ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ ЛЕЙКОЦИТЛАРНИ ДНК МЕТИЛЛАШИНИ ЎЗГАРИШИГА ТАЪСИРИ

Абдулазизхожиев Бобурбек Расулжон ўгли¹, Алейник Владимир Алексеевич^{1,2},
Жураева Мохигул Азимжановна¹, Бабич Светлана Михайловна¹

1 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;

2 - Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Андижон филиали

INFLUENCE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION AND LIVER CIRRHOSIS ON CHANGES IN LEUKOCYTE DNA METHYLATION

Abdulazizkhajiev Boburbek Rasuljon ugli¹, Aleynik Vladimir Alekseevich^{1,2}, Juraeva Mohigul Azimjanovna¹, Babich Svetlana Mikhailovna¹

1 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;

2 - Andijan branch of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

e-mail: bobur74746869@gmail.com

Резюме. Эпигенетик механизмларнинг бузилиши генларнинг нотўғри ишлашга олиб келишига ва ўз навбатида турли касалликларни келтириб чиқариши мумкин. [6, 7]. Эпигенетик механизмлар генларнинг фаоллигини тартибга солишида муҳим рол ўйнайди ва хужайралар атроф муҳит ўзгаришларига ДНК ни ўзгартирмасдан мослашишига имкон беради. Бу жараёнлар ДНК ва гистон модификацияларини, шунингдек кодланмаган РНК ларнинг таъсирини ўз ичига олади, улар биргаликда қайси генлар ва қанчалик фаол бўлишини назорат қилади. Тадқиқотнинг мақсади. сурункали HCV инфекцияси ва жигар циррози билан оғриган беморларни даволашнинг лейкоцитлар ДНК метиллашининг ўзгаришига таъсири. Материал ва усуллар. Тадқиқот давомида 40 нафар патологиясиз кўнгилчилар ва 65 нафар серологик касаллик белгилари аниқланган беморлар кўрсаткичлари ўрганилди. Беморлар орасида 27 кишида HCV инфекциясига хос серологик маркерлар комбинацияси аниқланган, 16 кишида сурункали HCV инфекциясини кўрсатувчи серологик белгилар, 22 кишида эса сурункали HBV инфекциясининг серологик маркерлари аниқланган ва эластография ёрдамида верификация қилинган жигар циррози таъхиси қўйилган 4F. Натижалар. Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, терапия бошланишидан олдин HCV билан касалланган шахсларда лейкоцит лизатларида ДНК-метилтрансфераза 1 фаоллиги соғлом индивидуал кўрсаткичлардан 1,3 барабар кўп бўлмаган даражада ўсганлигини кўрсатди. Сурункали HCV инфекциясида ДНК-метилтрансфераза 1 даражаси сезиларли даражада ошиб, пост-инфекция гуруҳидаги даражадан 1,6 барабар ва соғлом инфекцияга нисбатан 2,1 барабар ошган. Хулоса. Гепатит С (HCV) вируси билан касалланиш тизимли эпигенетик бузилишларга олиб келади, бу DNMT1 ферменти фаоллигининг ошиши ва периферик лейкоцитларда ДНК метиллашининг умумий даражасида намоён бўлади. Бу ўзгаришлар касаллик босқичи билан боғлиқ бўлиб, сурункали шаклда чўққига чиқади, бу эса иммун яллигланиш реакциясининг интенсивлигини акс эттиради.

Калит сўзлар: гепатит, цирроз, метиллаш, ДНК, фермент DNMT1.

Abstract. Disruption of epigenetic mechanisms can cause genes to start to malfunction, which in turn can cause various diseases. [6, 7]. Epigenetic mechanisms play a critical role in regulating gene activity, allowing cells to adapt to

environmental changes without altering DNA itself. These processes include modifications to DNA and histones, as well as the influence of non-coding RNAs, which together control which genes will be active and to what extent. Purpose of the study. Effect of treatment of patients with chronic HCV infection and cirrhosis of the liver on the change in DNA methylation of leukocytes. Material and methods. The study examined the rates of 40 volunteers without pathologies and 65 patients with detected serological signs of HCV infection. Among the patients, 27 people were diagnosed with a combination of serological markers characteristic of the previous HBV infection, 16 showed serological signs indicating chronic HCV infection, and 22 patients were diagnosed with serological markers of chronic HBV infection and diagnosed with liver cirrhosis verified using 4F elastography. Results. As a result of the study, it was found that in individuals with HCV in the post-infection stage before the start of therapy, the activity of DNA methyltransferase 1 in leukocyte lysates showed a slight increase, 1,3 times higher than in healthy individuals. In chronic HCV infection, the level of DNA methyltransferase 1 was significantly increased, exceeding the values in the post-infection group by 1,6 times and 2,1 times compared to healthy ones. Conclusions. Hepatitis C virus (HCV) infection results in systemic epigenetic abnormalities, manifested by increased DNMT1 enzyme activity and an overall level of DNA methylation in peripheral leukocytes. These changes correlate with disease stage, peaking in the chronic form, reflecting the intensity of the immunoinflammatory response.

Keywords: hepatitis, cirrhosis, methylation, DNA, enzyme DNMT1.

Наши гены – это своего рода инструкция для нашего организма, определяющая, как мы выглядим и как функционируем. Но не все так просто: не все инструкции "читаются" одинаково. Существуют специальные механизмы, которые регулируют, какие гены будут активны, а какие – "молчат". Эти механизмы называются эпигенетическими. Представьте, что гены – это книги в библиотеке. Эпигенетика же – это система, которая решает, какие книги будут стоять на полках на виду, какие будут спрятаны подальше, а какие вообще будут временно "закрыты" для чтения. Это позволяет клеткам адаптироваться к разным условиям и выполнять свои задачи. Проблема возникает, когда эта "система регулирования" дает сбой. Нарушение эпигенетических механизмов может привести к тому, что гены начинают работать неправильно, что, в свою очередь, может стать причиной различных заболеваний. [6, 7]. Эпигенетические механизмы играют важнейшую роль в регуляции активности генов, позволяя клеткам адаптироваться к изменениям окружающей среды без изменения самой ДНК. Эти процессы включают модификации ДНК и гистонов, а также влияние некодирующих РНК, которые вместе контролируют, какие гены и в какой степени будут активны. Нарушения в работе эпигенетических механизмов могут приводить к различным заболеваниям, поскольку неправильная экспрессия генов способна вызывать сбои в клеточных функциях. Известно, что вирусы способны вмешиваться в эпигенетическую регуляцию клеток хозяина. Они могут изменять метилирование ДНК, модифицировать гистоны или влиять на работу некодирующих РНК, что способствует их размножению и уклонению от иммунного ответа. Такие изменения не только помогают вирусам выживать, но и могут запускать патологические процессы в организме. В частности, нарушение эпигенетического контроля связано с развитием хронических инфекций, а также с прогрессированием фиброза и цирроза — тяжелых заболеваний печени, при ко-

торых нормальная ткань замещается рубцовой. Таким образом, понимание взаимодействия вирусов с эпигенетическими механизмами важно для разработки новых методов лечения инфекционных и связанных с ними хронических заболеваний.

Метилирование ДНК, являясь эпигенетическим механизмом, играет роль в контроле активности генов. Ключевую роль в этом процессе выполняют ДНК-метилтрансферазы (DNMT). Хотя эта модификация может оказывать различное влияние на экспрессию генов, чаще всего она связана с угнетением их активности. Например, метилирование в области промотора может препятствовать транскрипции. [5]. Однако, в некоторых случаях, метилирование может и стимулировать транскрипцию, обеспечивая взаимодействие с определёнными белками, связывающимися с ДНК. [2].

Важно отметить, что изучение гипо- или гиперметилированных состояний ДНК может дать полезную информацию о механизмах развития различных заболеваний, поскольку метилирование ДНК оказывает влияние на активность генов. Кроме того, крупномасштабные исследования, оценивающие метилом, могут быть использованы в диагностике или для оценки прогнозов [3]. В настоящее время активно изучается вопрос о роли метилирования ДНК в развитии инфекции ВГС, а также о возможности использования анализов метилирования ДНК в диагностических целях. [8].

Исследования показали, что у пациентов с хроническим гепатитом С происходят значительные изменения в метилировании ДНК мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК), что может играть роль в прогрессировании заболевания печени. В то же время, наблюдается чёткое различие в профилях метилирования ДНК МКПК между хроническим гепатитом и циррозом. [1]. Одно из исследований подтвердило гипотезу о том, что изменения в метилировании ДНК МКПК отражают изменения во взаимодействии иммун-

ной системы хозяина с хроническим гепатитом и циррозом. Предлагается использовать снижение уровня метилирования в этих клетках в качестве неинвазивного диагностического маркера для выявления фиброза и цирроза, вызванных HCV. Анализ метилирования ДНК МКПК открывает новые перспективы не только для мониторинга и диагностики заболеваний печени, но и для более глубокого понимания иммунных механизмов, участвующих в развитии фиброза и цирроза при гепатите С. [1].

Изменения в эпигенетической регуляции могут способствовать вирусной инфекции и прогрессированию заболевания при вирусном гепатите С. Понимание изменённых эпигенетических механизмов может привести к разработке новых методов лечения. Например, выявление гиперметилированных генов, которые повышают восприимчивость клетки к вирусному гепатиту С, может сделать целесообразным применение деметилирующей терапии. [4]. Необходимы дальнейшие исследования эпигенетики вируса гепатита С, поскольку эпигенетические механизмы играют важную роль в патогенезе этого заболевания. [8].

Цель исследования: влияние лечения больных хронической HCV инфекцией и циррозом печени на изменение метилирования ДНК лейкоцитов.

Материал и методы. В ходе исследования были изучены показатели 40 добровольцев без патологий и 65 пациентов с обнаруженными серологическими признаками инфицирования HCV. Среди больных, у 27 человек была выявлена комбинация серологических маркеров, характерных для перенесенной инфекции HBV, у 16 наблюдались серологические признаки, указывающие на хроническую HCV инфекцию, а у 22 пациентов были выявлены серологические маркеры хронической HBV инфекции и диагностирован цирроз печени, верифицированный с помощью эластографии 4F.

Метилирование происходит путем присоединения метильной группы к атому углерода в пятой позиции молекулы 2'-дезоксцитидина, формируя 5-метил-2'-дезоксцитидин. Следовательно, оценка изменений уровня метилирования ДНК может быть выполнена путем количественного определения концентрации 5-метил-2'-дезоксцитидина. В связи с этим, колебания уровня метилирования ДНК в супернатанте лизированных лейкоцитов, полученных после отмывки и разделения в градиенте фекол-верографин, оценивали по концентрации 5-метил-2'-дезоксцитидина методом иммуноферментного анализа (использовался стандартный набор BSM Diagnostics, США). Активность ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) также измеряли в супернатанте лизированных лейкоцитов, выде-

ленных аналогичным способом, применяя ИФА набор для определения (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1) (стандартный набор Human, Германия).

Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики, с расчетом средних значений и их стандартных ошибок, а также определением t-критерия Стьюдента-Фишера для оценки достоверности различий.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что у лиц с HCV в стадии пост-инфекции до начала терапии (1), активность ДНК-метилтрансферазы 1 в лизатах лейкоцитов демонстрировала незначительное увеличение, в 1,3 раза превышающее показатели здоровых индивидуумов ($p > 0,05$). При хронической HCV-инфекции уровень ДНК-метилтрансферазы 1 оказался значительно повышен, превышая значения в группе пост-инфекции в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 2,1 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$). У больных циррозом печени, развившимся на фоне HCV, уровень ДНК-метилтрансферазы 1 был существенно выше, чем у здоровых (в 1,4 раза, $p < 0,05$), незначительно выше, чем в группе пост-HCV ($p > 0,05$), и статистически значимо ниже, чем при хронической HCV-инфекции ($p < 0,05$) (табл. 1).

Через месяц после завершения стандартного лечения (2), активность ДНК-метилтрансферазы 1 в лизатах лейкоцитов у пациентов с HCV пост-инфекцией оставалась незначительно повышенной, в 1,2 раза превышая показатели здоровых лиц ($p > 0,05$). При хронической HCV-инфекции уровень ДНК-метилтрансферазы 1 был существенно увеличен, в 1,5 раза выше относительно группы пост-инфекции ($p < 0,05$) и в 1,8 раза выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). У пациентов с циррозом печени, вызванным HCV, величина ДНК-метилтрансферазы 1 в лизатах лейкоцитов была значительно выше, чем у здоровых (в 1,6 раза, $p < 0,05$), незначительно выше, чем в группе пост-HCV (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и несущественно ниже (в 1,2 раза, $p > 0,05$) по сравнению с хронической HBV инфекцией (табл. 1).

Через три месяца после завершения лечения, уровень ДНК-метилтрансферазы 1 (DMT1) не продемонстрировал статистически значимых отклонений от контрольной группы здоровых лиц (увеличение в 1,1 раза, $p > 0,05$). Аналогично, не было выявлено достоверных изменений по сравнению с исходными значениями до начала терапии (снижение в 1,3 раза, $p > 0,05$). В случае хронической HCV-инфекции, уровень DMT1 был статистически значимо повышен в 1,4 раза по сравнению со здоровыми индивидуумами ($p < 0,05$).

Таблица 1. Изменение исследованных показателей здоровых и больных хроническим гепатитом и циррозом с HCV инфекцией

Сывороточные маркеры	Этапы лечения	Здоровые	HCV пост инфекция	Хроническая HCV инфекция	HCV цирроз
Метилирование ДНК в составе лизатов лейкоцитов					
ДНК-метилтрансфераза 1 нМ/мл	1	29,8±3,1	39,6±4,3	61,7±6,9* ^o	42,6±4,4* ⁺
	2		35,7±3,8	54,2±5,6* ^o	46,8±4,9*
	3		31,5±3,2	42,1±3,9* [^]	37,6±4,3
	4		27,9±2,8	36,4±3,5 [^]	31,1±2,7 [^]
5-метил-2'-дезоксцитидин нг/мл	1	73±6,9	114±12,6*	158±16,3*	127±13,2*
	2		105±10,7*	142±13,9*	132±14,1*
	3		92,4±9,3	113±11,4* [^]	117±12,3*
	4		80,7±8,2 [^]	97±9,5 [^]	91,2±8,9 [^]

*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

^o - достоверно отличающиеся величины к показателям HCV пост инфекции.

⁺ - достоверно отличающиеся величины к показателям HCV хронической инфекции.

[^] - достоверно отличающиеся величины к показателям I группы.

Примечание: 1- перед началом лечения; 2 – через 1 месяц после лечения; 3- через 3 месяца после лечения; 4- через 6 месяцев после лечения.

Также отмечалось статистически значимое повышение в 1,3 раза относительно группы пациентов, перенесших инфекцию (пост-инфекция, $p > 0,05$). По сравнению с показателями до лечения, наблюдалось достоверное снижение в 1,5 раза ($p < 0,05$). У пациентов с циррозом печени, развившимся на фоне HCV, уровень ДМТ1 был незначительно выше, чем у здоровых лиц (в 1,3 раза, $p > 0,05$) и в группе пост-HCV (в 1,2 раза, $p > 0,05$). При этом, по сравнению с показателями при хронической HCV-инфекции, наблюдалось несущественное снижение в 1,1 раза ($p > 0,05$) (табл. 1).

Через шесть месяцев после завершения стандартного лечения, у пациентов, перенесших инфекцию HCV, наблюдалось снижение уровня ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1). Это снижение было статистически незначимым ($p > 0,05$) как по сравнению с показателями здоровых людей, так и по сравнению с исходными значениями до начала терапии. При этом, у пациентов с хронической формой HCV-инфекции уровень DNMT1 был статистически незначимо выше ($p > 0,05$) как в сравнении с группой, перенесшей инфекцию, так и с группой здоровых лиц. Однако, по сравнению с показателями до начала лечения, уровень DNMT1 при хроническом HCV был достоверно ниже ($p < 0,01$). У пациентов с циррозом печени, развившимся на фоне HCV, уровень DNMT1 был незначительно выше ($p > 0,05$) по сравнению со здоровыми и группой пост-инфекции, а также незначительно ниже ($p > 0,05$) по сравнению с хронической формой HCV. Важно отметить, что у данной группы пациентов уровень DNMT1 был достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до начала лечения. Проведенные исследования 5-метил-2'-дезоксцитидина у пациентов с пост-HCV инфекцией до лечения (1) концентра-

ция этого показателя значительно в 1,6 раз превышала результаты здоровых лиц ($p < 0,05$). При хронической HCV-инфекции величина 5-метил-2'-дезоксцитидина была достоверно в 2,2 раз выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$), но недостоверно в 1,4 раза больше ($p > 0,05$) по отношению с группой HCV пост-инфекции. У больных с циррозом печени на фоне HCV инфекции уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина находился значительно в 1,7 раза выше показателей здоровых лиц ($p < 0,01$), но несущественно в 1,1 раза больше группы HCV пост-инфекции ($p > 0,05$) и незначительно в 1,2 раза меньше ($p > 0,05$) группы хронической HCV инфекции (табл. 1).

Через 1 месяц после завершения стандартной терапии у людей, перенесших инфекцию гепатита С (HCV), уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина был статистически значимо выше в 1,4 раза по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$). При активной (хронической) HCV-инфекции этот показатель достоверно превышал норму в 1,9 раза ($p < 0,01$). По сравнению с группой переболевших HCV, разница была 1,4 раза выше. ($p > 0,05$). У пациентов с циррозом печени, вызванным HCV, уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина существенно превышал показатели здоровых лиц в 1,8 раза ($p < 0,01$). Однако, по сравнению с группой переболевших HCV, увеличение было незначительных (1,3 раза) ($p > 0,05$), а по сравнению с группой с хронической HCV-инфекцией, уровень был несколько ниже (в 1,1 раза), но эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$) (см. Таблицу 1).

Через 3 месяца после завершения терапии у лиц, перенесших HCV-инфекцию, уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина 1,3 раза превышал показатели здоровых лиц, но эта разница не достигла статистической значимости ($p > 0,05$). Также

наблюдалось незначительное в 1,2 раза снижение по сравнению с исходным уровнем до лечения ($p>0,05$). При хронической HCV-инфекции уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина 1,5 раза превышал показатели здоровых лиц ($p<0,05$). По сравнению с группой переболевших HCV, увеличение было в 1,2 раза незначительным ($p>0,05$). Однако, по сравнению с исходным уровнем до лечения, показатель 1,4 раза достоверно снизился ($p<0,05$). У пациентов с HCV-циррозом печени уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина 1,6 раза значительно превышал показатели здоровых лиц. ($p>0,01$). По сравнению с группой переболевших HCV, увеличение было в 1,3 раза, но не было статистически значимым ($p>0,05$). По сравнению с группой с хронической HCV-инфекцией, разница была незначительной ($p>0,05$) (см. Таблицу 1).

Через 6 месяцев после стандартного лечения (4), у пациентов с пост-HCV инфекцией уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина не отличался достоверно от показателей здоровых лиц ($p>0,05$), также был достоверно в 1,4 раза ниже исходного значения до лечения ($p<0,05$). При хронической HCV-инфекции величина 5-метил-2'-дезоксцитидина была недостоверно в 1,3 раза выше, по сравнению со здоровыми лицами ($p>0,05$), и в 1,2 раза относительно группы HCV пост-инфекции ($p>0,05$). Однако была достоверно в 1,6 раза ниже исходного уровня до лечения ($p<0,01$). У пациентов с HCV-циррозом печени уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина незначительно в 1,2 раза превышал показатели здоровых лиц ($p>0,05$), в 1,1 раза группы пост-HCV ($p>0,05$) и в 1,1 раза был ниже группы хронической HCV инфекции ($p>0,05$), а также был достоверно в 1,4 раза ниже ($p<0,05$) исходных показателей до лечения (Табл.).

В целом, наше исследование выявило, что вирус гепатита С (HCV) вызывает не только локальные изменения в печени, но и системные эпигенетические нарушения в иммунных клетках (периферических лейкоцитах). Мы проследили динамику активности ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) и общего уровня метилирования ДНК в этих клетках у пациентов с различными стадиями HCV-инфекции до и после стандартной терапии. Повышенная активность DNMT1 и, как следствие, усиленное метилирование ДНК в лейкоцитах, вероятно, являются маркерами хронической иммунной активации и воспаления, характерных для HCV. До начала лечения, уровень этих эпигенетических показателей четко зависел от стадии инфекции, что подчеркивает глубокое влияние вируса на иммунную систему. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с хроническим гепатитом без цирроза, что может быть связано с максимальным напряжением противовирусного иммунитета и активной реплика-

цией вируса. Более низкие показатели при циррозе, вероятно, отражают истощение иммунной системы и нарушение функции лейкоцитов на фоне прогрессирования заболевания печени. После успешного лечения, наблюдаемая динамика эпигенетических показателей свидетельствует о постепенной нормализации состояния иммунных клеток. Сохранение повышенных уровней через месяц после терапии указывает на инерционность эпигенетических перестроек. Однако, через 3 и 6 месяцев мы наблюдали восстановление эпигенетического гомеостаза. У пациентов с циррозом процесс нормализации протекал медленнее, что позволяет предположить, что фиброз печени может самостоятельно поддерживать системное воспаление и эпигенетические аномалии в лейкоцитах даже после элиминации вируса.

Выводы. Инфекция вирусом гепатита С (HCV) приводит к системным эпигенетическим нарушениям, что проявляется в повышенной активности фермента DNMT1 и общем уровне метилирования ДНК в периферических лейкоцитах. Эти изменения коррелируют со стадией заболевания, достигая пика при хронической форме, что отражает интенсивность иммунновоспалительного ответа. Успешное устранение вируса в результате терапии ведет к постепенному восстановлению нормальных эпигенетических показателей в лейкоцитах, демонстрируя обратимость системных эффектов HCV. Этот процесс нормализации является продолжительным (не менее 6 месяцев) и зависит от степени поражения печени, причем цирроз замедляет восстановление эпигенетического профиля. Определение активности DNMT1 и уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина в лейкоцитах является перспективным неинвазивным методом для оценки системного воздействия HCV и мониторинга эффективности противовирусной терапии. Следовательно, успешное лечение HCV способствует не только элиминации вируса из печени, но и постепенной нормализации эпигенетических нарушений в иммунной системе, что является ключевым аспектом полного восстановления пациента.

Литература:

1. Chen, N., Sun, Y., Luo, P., Tang, Y., Fan, Y., Han, L., & Wang, K. Association of CXCR4 gene expression and promoter methylation with chronic hepatitis B-related fibrosis/cirrhosis //International Immunopharmacology. – 2024. – Т. 139. – С. 112686.
2. Harris, C. J., Scheibe, M., Wongpalee, S. P., Liu, W., Cornett, E. M., Vaughan, R. M., ... & Jacobsen, S. E. A DNA methylation reader complex that enhances gene transcription //Science. – 2018. – Т. 362. – №. 6419. – С. 1182-1186.

3. Hosseini M., Lotfi-Shahreza M., Nikpour P. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression through machine learning identifies stomach cancer diagnostic and prognostic biomarkers //Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2023. – Т. 27. – №. 5. – С. 714-726.
4. Kim, S. Y., Koh, J. Y., Lee, D. H., Kim, H. D., Choi, S. J., Ko, Y. Y., ... & Shin, E. C. Epigenetic scars in regulatory T cells are retained after successful treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals //Journal of Hepatology. – 2024. – Т. 81. – №. 5. – С. 806-818.
5. Kiselev, I. S., Kulakova, O. G., Boyko, A. N., & Favorova, O. O. DNA methylation as an epigenetic mechanism in the development of multiple sclerosis //Acta Naturae. – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 45.
6. Lefkowitz, R. B., Miller, C. M., Martinez-Caballero, J. D., & Ramos, I. Epigenetic control of innate immunity: consequences of acute respiratory virus infection //Viruses. – 2024. – Т. 16. – №. 2. – С. 197.
7. Torne A. S., Robertson E. S. Epigenetic mechanisms in latent Epstein-Barr virus infection and associated cancers //Cancers. – 2024. – Т. 16. – №. 5. – С. 991.
8. Żychowska, J., Ćmil, M., Skórka, P., Olejnik-Wojciechowska, J., Plewa, P., Bakinowska, E., ... & Pawlik, A. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of hepatitis C infection //Biomolecules. – 2024. – Т. 14. – №. 8. – С. 986.

**ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
НСV ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА
ИЗМЕНЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК
ЛЕЙКОЦИТОВ**

*Абдулазизхожиев Б.Р., Алейник В.А., Жураева М.А.,
Бабич С. М.*

Резюме. *Нарушение эпигенетических механизмов может привести к тому, что гены*

начинают работать неправильно, что, в свою очередь, может стать причиной различных заболеваний. [6, 7]. Эпигенетические механизмы играют важнейшую роль в регуляции активности генов, позволяя клеткам адаптироваться к изменениям окружающей среды без изменения самой ДНК. Эти процессы включают модификации ДНК и гистонов, а также влияние некодирующих РНК, которые вместе контролируют, какие гены и в какой степени будут активны. Цель исследования: влияние лечения больных хронической НСV инфекцией и циррозом печени на изменение метилирования ДНК лейкоцитов. Материал и методы. В ходе исследования были изучены показатели 40 добровольцев без патологий и 65 пациентов с обнаруженными серологическими признаками инфицирования НСV. Среди больных, у 27 человек была выявлена комбинация серологических маркеров, характерных для перенесенной инфекции НВV, у 16 наблюдались серологические признаки, указывающие на хроническую НСV инфекцию, а у 22 пациентов были выявлены серологические маркеры хронической НВV инфекции и диагностирован цирроз печени, верифицированный с помощью эластографии 4F. Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что у лиц с НСV в стадии пост-инфекции до начала терапии, активность ДНК-метилтрансферазы 1 в лизатах лейкоцитов демонстрировала незначительное увеличение, в 1,3 раза превышающее показатели здоровых индивидуумов. При хронической НСV-инфекции уровень ДНК-метилтрансферазы 1 оказался значительно повышен, превышая значения в группе пост-инфекции в 1,6 раза и в 2,1 раза по сравнению со здоровыми. Выводы. Инфекция вирусом гепатита С (НСV) приводит к системным эпигенетическим нарушениям, что проявляется в повышенной активности фермента DNMT1 и общем уровне метилирования ДНК в периферических лейкоцитах. Эти изменения коррелируют со стадией заболевания, достигая пика при хронической форме, что отражает интенсивность иммуновоспалительного ответа.

Ключевые слова: *гепатит, цирроз, метилирование, ДНК, фермент DNMT1.*